

ПОСТРОЕНИЕ НОВЫХ С-С СВЯЗЕЙ В ГЕТЕРОАРЕНАХ НА ПРИМЕРЕ 1,3,5-ТРИАЗИНОНОВ, 1,2,4-ТРИАЗИНОНОВ И ПИРИМИДИН-2-ОНОВ

Т.А. Цейтлер, И.Н. Егоров, В.Л. Русинов

ФГАОУ ВПО «Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», Екатеринбург.

Введение

Построение новых соединений путем образования С-С связей между молекулами (гет)аренов является одним из приоритетных направлений современного органического синтеза.

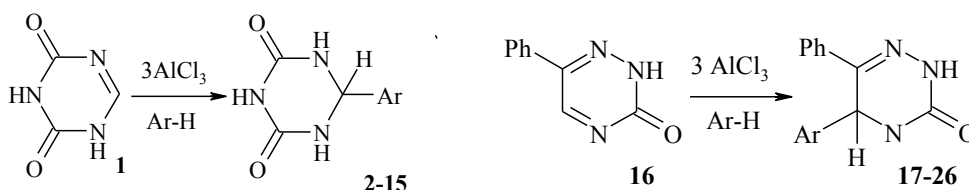
В данной работе нами был найден удобный метод построения С-С связей между 1,2,4-триазинонами, 1,3,5-триазинонами и аренами не содержащими электронодонорных групп, синтезирован ряд новых соединений с потенциальной биологической активностью на основе 1,3,5-триазин-2,4(1Н,3Н)-диона, 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-она и 1,2,4-триазин-5(4Н)-она.

Также нами были получены оптически активные пиримидин-2-оны и описаны новые аннелированные тетрациклические системы на основе 3-*R*-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов.

Результаты и обсуждение

Ранее была показана высокая активность 1,3,5-триазин-2,4(1Н,3Н)-диона **1** по отношению к широкому ряду С-нуклеофилов, в частности, к аренам, содержащим электрондонорные заместители. В данной работе нами представлен одностадийный метод прямого введения аренов в 1,3,5-триазин-2,4(1Н,3Н)-дион и в 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-он **16** в присутствии хлорида алюминия (схема 1).

Схема 1. Прямое арилирование 1,3,5-триазин-2,4(1Н,3Н)-диона и 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-она



В результате нами был синтезирован ряд соединений, некоторые из них проявили умеренную противовирусную активность (вирусы А/С.Петербург/5/09 А(Н1N1v) и А/Виктория/35/72 А(Н3N2)).

Условия реакций и выходы продуктов представлены в табл. 1.

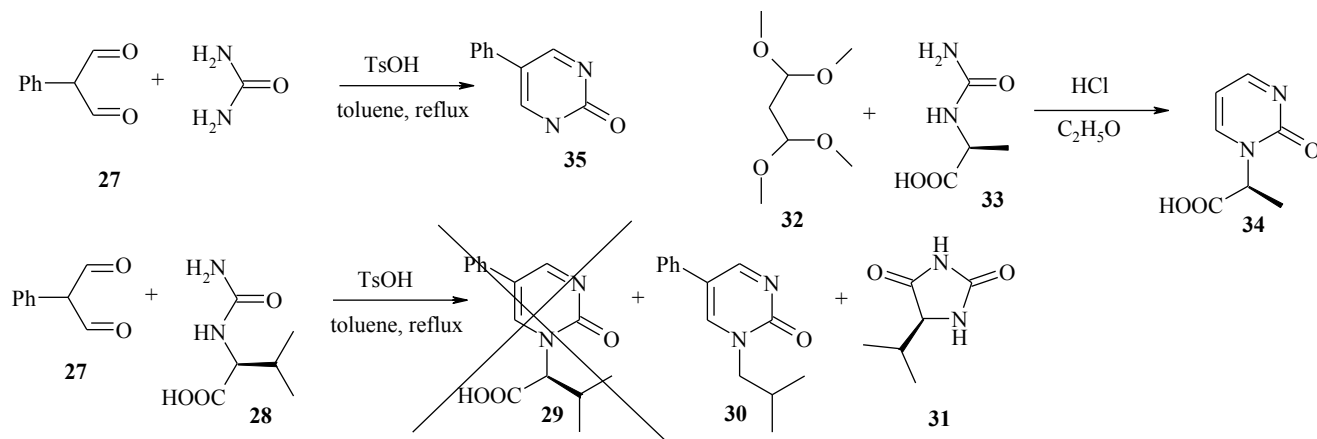
Табл. 1. Синтез продуктов **2-26**

№ продукта	арен	температура	Выход, %
2	толуол	25°C	29
2	толуол	110°C	61
3	бензол	25°C	43
4	бромбензол	25°C	27
4	бромбензол	156°C	45
5	хлорбензол	25°C	30
5	хлорбензол	132°C	40
6	N,N- диметиланилин	25°C	22
7	фенол	25°C	55
8	п-хлортолуол	25°C	49
8	п-хлортолуол	162°C	52
9	п-ксилол	25°C	19
10	мезитилен	25°C	53
11	2,6-диметилфенол	25°C	45
12	2,4-ди-трет-бутил-фенол	25°C	29
13	3,4-диметилфенол	25°C	66
14	нафталин-1-ол	25°C	10
15	нафталин-2-ол	25°C	11
17	толуол	25°C	22
18	бензол	25°C	39
19	бромбензол	25°C	11
20	фенол	25°C	7
21	п-хлортолуол	25°C	34
22	мезитилен	25°C	87
23	2,6-диметилфенол	25°C	28
24	3,4-диметилфенол	25°C	34
25	нафталин-1-ол	25°C	27
26	нафталин-2-ол	25°C	38

Следующей частью нашей работы являлся синтез производных 5-фенил-пиримидин-2(1H)-онов на основе природных аминокислот (схема 2).

Нами была исследована возможность синтеза хиральных производных пириимидин-2(1H)-онов **29**, **30**, **34**, с использованием мочевины, модифицированных остатками оптически чистых аминокислот **28**, **33**.

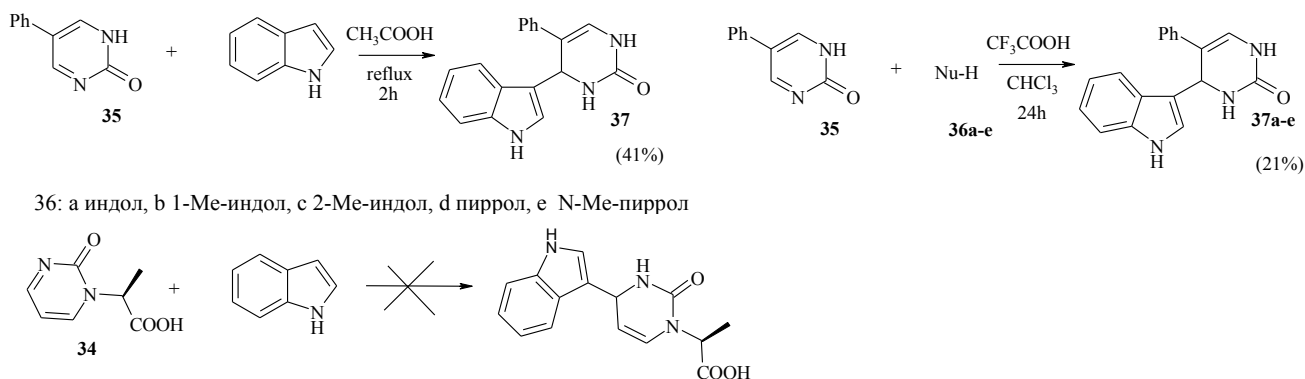
Схема 2. Синтез производных 5-фенил-пириимидин-2(1H)-онов



Пириимидин-2(1H)-оны, являясь аналогами пириимидиновых оснований нуклеиновых кислот, обладают большим потенциалом в области синтеза новых биологически активных веществ.

В результате мы получили соединения, которые в дальнейшем были введены в реакции с С-нуклеофилами (схема 3)

Схема 3 Нуклеофильное присоединение к пириимидин-2(1H)-онам



Оказалось, что пириимидины **35** вступают в реакции с рядом нуклеофилов, в результате были выделены продукты **37a-e**. Однако оптически активный пириимидинон **34** оказался не реакционноспособен в данных реакциях.

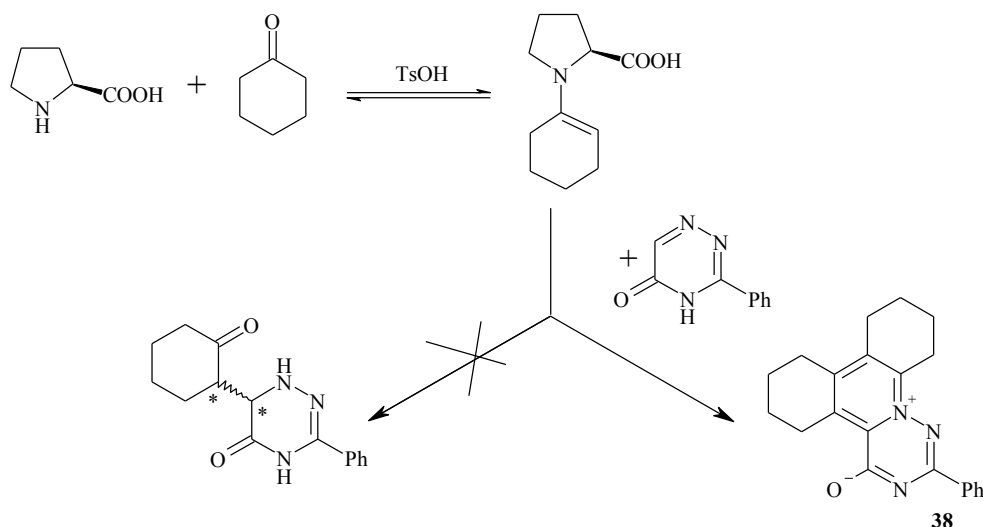
Другой метод получения диастереомерных продуктов арилирования предполагал построение С-С связи путём присоединения циклических кетонов по двойной

C=N

СВЯЗИ

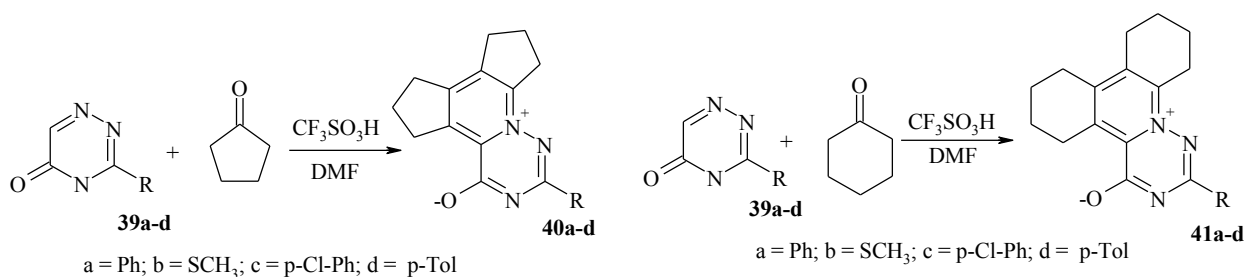
3-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она, с использованием оптически активного нуклеофила (схема 4).

Схема 4. Тетрациклические соединения на основе 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов



Вместо предполагаемого продукта присоединения образовался тетрациклический продукт **38**. Нами было установлено, что в результате данной реакции 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов **39a-d** с циклическими кетонами в присутствии трифторметансульфокислоты получают аннелированные продукты **40a-d** и **41a-d** в цвиттер-ионной форме (схема 5).

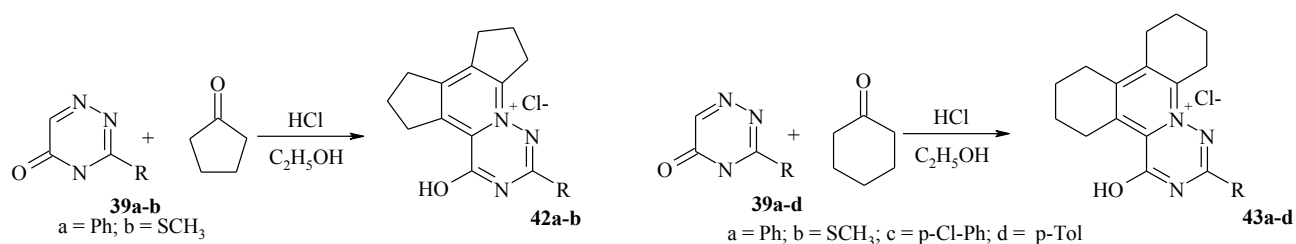
Схема 5. Присоединение циклопентанона и циклогексанона под действием



Аналогично протекает реакция под действием соляной кислоты (схема 6).

Схема 6. Присоединение циклогексанона и циклопентанона под действием

соляной кислоты



С помощью элементного анализа было доказано, что продукт, полученный под действием соляной кислоты, содержит хлорид-ион.

Выходы продуктов реакций приведены в табл. 2.

Табл. 2. Характеристики реакций синтеза продуктов **40a-d**, **41a-d**, **42a-b** и **43a-d**

№	R	Выход, %
40a	Ph	29
40b	SCH ₃	14
40c	<i>p</i> -Cl-Ph	31
40d	<i>p</i> -Tol	24
41a	Ph	37
41b	SCH ₃	19
41c	<i>p</i> -Cl-Ph	38
41d	<i>p</i> -Tol	38
42a	Ph	20
42b	SCH ₃	17
43a	Ph	45
43b	SCH ₃	31
43c	<i>p</i> -Cl-Ph	38
43d	<i>p</i> -Tol	29

Строение полученных соединений было доказано методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии и РСА.